

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу Трофімова Миколи Володимировича. «Експериментально-клінічне обґрунтування вибору метода лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія

1. Актуальність роботи

На теперішній час серед учених не існує єдиної обґрунтованої думки щодо причин виникнення виразкової кровотечі і особливо її рецидиву. Дослідження морфологічного субстрату джерела кровотечі виявляє виражені запальні та атрофічні зміни слизової оболонки шлунку і ДПК. Характер змін слизової оболонки різними авторами трактується неоднаково. Серед науковців немає спільної позиції щодо характеру морфологічних змін слизової оболонки при виразковій гастродуоденальній кровотечі. Ускладнює процес вивчення неможливість проведення спеціальних досліджень у разі активної кровотечі, а дані які отримані після виникнення рецидиву кровотечі не є повністю інформативними, як в клінічному, так і в науковому плані.

У наукових працях останніх років відсутній комплексний аналіз основних показників ендокринної системи при розвитку шлунково-кишкових кровотеч, а саме функціонального стану симпато-адреналової системи, катехоламінів та їх метаболітів, гормонів ендокринної системи верхніх відділів травного тракту, головним з яких є серотонін. Існує ряд публікацій про участь серотоніну і катехоламінів в патогенезі виразкової хвороби шлунку і ДПК, але їх взаємозв'язок з метаболізмом оксиду азоту та активністю індуцибельної NO-синтази периульцерозної ділянки, характером мікробного обсімінення не проведено. Все це й спонукало дисертанта провести дослідження ендокринних, імунологічних, бактеріологічних показників периульцерозної ділянки з метою виявлення механізмів розвитку такого ускладнення виразкової хвороби, як кровотеча та, що ще більш важливо її рецидив.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри загальної хірургії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за темами: «Організаційні та клінічні аспекти покращення якості надання медичної допомоги хворим із гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0199U002122).

3. Наукова новизна.

Вперше проведено комплексне обстеження хворих при шлунково-кишковій кровотечі виразкового генезу з використанням клінічних, ендоскопічних морфологічних, мікробіологічних та імунологічних методів. Проведено сучасне імуногістологічне дослідження активності індуцибельної NO-синтази у

периульцерозній зоні слизової оболонки, динаміки рівня стабільних метаболітів азоту у сироватці крові, хроматомаспектроскопічне та спектрофлюорометричне дослідження динаміки рівня серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників при рецидивній кровотечі.

Вперше встановлено, що виражену активність індуцибельної NO-синтази у периульцерозній ділянці визначають у 54,6% хворих за наявності виразки ускладненої кровотечею.

Вперше встановлена лінійна залежність між динамікою збільшення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту та індуцибельної NO-синтази у периульцерозній зоні слизової оболонки на 3 добу лікування шлунково-кишкової кровотечі.

Вперше досліджено кількісний та якісний склад мікрофлори периульцерозної слизової оболонки, його зв'язок з виникненням рецидиву кровотечі. Досліджені основні показники імунної системи.

Вперше в експерименті створено модель гострої виразки шлунку, ускладненої кровотечею, проведене гістологічне та імуногістохімічне дослідження морфологічного субстрату джерела кровотечі, оцінено динаміку рівня стабільних метаболітів оксиду азоту.

Вперше на основі аналізу результатів проведеного дослідження розроблена інтегральна шкала виникнення ризику кровотечі, обґрунтовані показання для виконання оперативного втручання. Розроблені способи визначення ризику рецидиву шлунково-кишкової кровотечі (патент України), визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу (патент України), попередження рецидиву шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу (патент України). Вони включені в перелік наукової продукції призначеної для впровадження досягнень медичної науки в сферу охорони здоров'я.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

За даними дослідження встановлені найбільш клінічно значущі ендоскопічні, морфологічні, мікробіологічні, імуногістохімічні, серологічні, імунологічні критерії діагностики кровотечі виразкового генезу. Визначені найбільш вагомі ознаки виникнення рецидивної кровотечі, розроблена інтегральна шкала прогнозування рецидивної кровотечі.

5. Практичне значення отриманих результатів.

Розроблені патогенетично обґрунтовані методи місцевого ендоскопічного гемостазу та попередження виникнення рецидивної кровотечі.

Удосконалена діагностично-лікувальна тактика залежно від результатів клініко-ендоскопічних досліджень, динаміки рівня стабільних метаболітів оксиду азоту, серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників.

Впровадження результатів дисертаційної роботи в практику дозволило достовірно зменшити частоту виникнення рецидивної кровотечі з 10,5% до

4,2%, післяопераційних ускладнень – з 27,4% до 7,7%, післяопераційну летальність з 7,5% до 4,1%.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертація викладена на 378 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована 129 таблицями і 98 рисунками.

Список джерел літератури містить 408 посилань, в тому числі 225 – кирилицею, 153 – латиною. В цілому роботу оформлено у відповідності до вимог ДАК МОН України.

Дисертацію написано правильною літературною мовою. Дисертаційне дослідження є закінченою самостійною працею, що торкається важливої наукової та практичної проблеми.

У вступі автор правильно визначив медико-соціальну значимість проблеми, вказав на невирішені питання. Мета роботи сформульована чітко, грамотно. Задачі дослідження відповідають обраній меті, яка полягала в обґрунтуванні та розробці оптимальної лікувальної тактики у хворих з виразковою шлунково-кишковою кровотечею з верхніх відділів травної трубки шляхом застосування диференційованого підходу до патогенетичних механізмів її виникнення, методів діагностики, лікування та прогнозування рецидиву кровотечі, широкого впровадження ефективних методик місцевого ендоскопічного гемостазу.

Відповідно до мети сформульовані задачі дослідження, які полягали у визначенні частоти, структури шлунково-кишкових кровотеч, визначенні впливу активності індукцибельної NO-синтази у слизовій оболонці периульцерозної зони на активність кровотеч, встановленні взаємозв'язку між клінічними, ендоскопічними, морфологічними, імунними, мікробіологічними показниками та активністю індукцибельної NO-синтази, визначенні прогностичного значення динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту, створенні в умовах експерименту моделі гострої та хронічно стресової та медикаментозної виразки шлунку, ускладненої кровотечею, визначенні в експерименті вираженості морфологічних змін джерела кровотечі і активності індукцибельної NO-синтази.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в авторефераті і опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 49 наукових праць, з них 1 монографія у виданнях рекомендованих МОН України, у зарубіжних виданнях 23. За темою дисертації отримано 8 деклараційних патентів України на корисну модель та 1 патент України на винахід. Автореферат дисертації дає певне уявлення про методи виконання роботи, розробку нових підходів до проблеми та відображає основи змісту дисертації.

Перший розділ. Огляд літератури.

Написаний на 40 сторінках та всебічно висвітлює актуальність проблеми виразкових кровотеч, клініко-ендоскопічну характеристику, морфологічний профіль та мікробний пейзаж слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Велика увага приділяється вивченню сучасних даних впливу NO на активність NO-синтази на перебіг виразкових процесів в верхніх відділах травної трубки. Розглядається роль серотоніну та його метаболічних попередників у розвитку виразкової шлунково-кишкових кровотеч. Приведена характеристика імунного статусу у хворих з гастро-дуоденальними кровотечами. Висвітлені основні принципи формування експериментальної кровоточивої виразки.

Але дуже стисло, як для хірургічної роботи, лише на 3 сторінках, представлені дані про сучасне лікування хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами, недостатньо висвітлені проблемні питання хірургічної тактики.

Розділ 2. Загальна характеристика хворих, матеріали та методи дослідження.

Велика, і напевно надто велика, увага приділена характеристиці хворих групи порівняння, матеріал викладено на 27 сторінках, проаналізовано 2183 історій хвороби, в порівнянні з 8 сторінками на яких представлена інформація про основну групу в кількості 572 хворих, яка, з огляду на застосування оригінальних методик є більш важливою.

Що стосується методів дослідження їх спектр та розмаїття виправдовують мету поставлену перед дослідником по поглибленню розуміння складних патогенетичних механізмів виразкоутворення та розвитку такого ускладнення, як кровотеча.

Розділ 3. Особливості морфологічної картини та мікробіологічного пейзажу слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих із гастро-дуоденальними кровотечами виразкового генезу.

Підрозділ 3.1. Особливості морфологічної картини слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки при виразкових шлунково-кишкових кровотечах.

Аналізуючи дані морфологічної структури слизової оболонки у хворих на кровоточиву виразку шлунку автором встановлено, що найбільш виражені зміни виявлені в слизовій оболонці антрального відділу шлунку. При цьому не проведено диференціації локалізації виразки. Не врахована загальноприйнята класифікація виразок по Джонсону. З огляду на те, що виразки, які локалізуються в антральному і кардіальному відділі цілком природно супроводжуються різною морфологічною картиною в слизовій оболонці відповідних анатомічних ділянок, сприйняти інформацію представлену автором як достовірну досить складно. Крім того, відсутні дані про те, що проводилась цілеспрямована ендоскопічно-морфологічна диференційна діагностика злякисного процесу у виразці, яка регламентована і онкологічними і хірургічними принципами.

Велика робота виконана по дослідженню G-клітин та встановлення закономірності в розвитку їх гіперплазії в залежності від величини крововтрати. Так за наявності струменевої кровотечі виявлена найвища ступінь гіперплазії G-клітин.

Автором встановлено, що зростання числа випадків з вираженими загально-атрофічними змінами в слизовій оболонці шлунку при великій крововтраті, нестійкому місцевому ендоскопічному гемостазі та дефектах значних розмірів сприяють виникненню рецидиву кровотечі.

Підрозділ 3.2. Особливості мікробного пейзажу слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки при виразкових гастро-дуоденальних кровотечах.

Вивчено мікробний спектр *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, встановлена їх чутливість до антибіотиків, та зроблено заключення про прискорення загоювання виразкового дефекту при застосуванні препаратів цефалоспоринової ланки третього покоління, але чітких даних про ерадикацію цих мікроорганізмів не представлено, а це значить, що судити про ефективність цефалоспоринової терапії неможливо.

Дослідженню хелікобактерної інфекції автором було приділено значно меншу увагу. Цей мікроорганізм не був включений до списку по вивченню його чутливості до антибіотиків і не прослідкована його ерадикація, отже не спростований загальноприйнятий у сьогоденні хелікобактерний механізм виразкоутворення.

Розділ 4. Діагностичні та прогностичні значення активності індукцибельної NO-синтази слизової оболонки навколо джерела кровотечі та рівня серотоніну крові у хворих із виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з огляду на виникнення рецидивної кровотечі

Підрозділ 4.1 Стан активності індукцибельної NO-синтази слизової оболонки периульцерозної зони та її зв'язок з основними клінічними показниками.

Автором був проведений аналіз активності і-NO-синтази периульцерозної ділянки у 143 хворих основної групи, під час якого встановлено підвищену активність індукцибельної NO-синтази у всіх хворих на кровоточиву виразку шлунку і ДПК.

Розділ наповнений 15 таблицями в яких прослідковується кореляція між активністю індукцибельної NO-синтази, контамінацією слизової оболонки мікроорганізмами, патоморфологічними, запальними, атрофічними змінами в слизовій оболонці шлунку і ДПК, станом місцевого гемостазу та величиною виразкового дефекту.

Проведене дослідження вперше встановило зв'язок між рівнем активності індукцибельної NO-синтази периульцерозної ділянки, перебігом захворювання та виникненням рецидивної кровотечі.

Підрозділ 4.2 Стан активності ендокринної системи оболонки шлунку та ДПК та її зв'язок з основними клінічними показниками

Автором встановлено, що підвищення рівня серотоніну, який бере активну участь в процесах гемостазу, підвищуючи функціональну активність тромбоцитів та здатність їх до агрегації з утворенням тромбів і цим сприяє, у випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидиву кровотечі створенням надійного тромбу.

В той же час серотонін призводить до посилення секреторної активності парієтальних клітин залоз шлунку і зниженню рН шлункового соку, що є дестабілізуючим чинником.

Важливість дослідження рівня серотоніну пояснюється також тим, що він посилює проникність судин, підвищує хемотаксис та міграцію лейкоцитів до вогнища ураження, стимулює дегрануляцію тучних клітин та звільнення інших медіаторів запалення, що в свою чергу призводить до небажаного збільшення кровопостачання периульцерозної ділянки.

Цей підрозділ містить 9 таблиць, які свідчать про те, що автором встановлено достовірне зростання рівня серотоніну сироватки крові в динаміці при ускладненому перебігу захворювання, тяжкому ступені крововтрати, ендоскопічній картині активної кровотечі та дефектах, що перевищують 2 см.

Крім того виявлено корелятивний зв'язок з рівнем активності індукцибельної NO-синтази, тобто тими чинниками, які приймають найбільш дійову участь в розвитку кровотечі і зокрема її рецидиву.

Розділ 5. Динаміка стабільних оксидів азоту сироватки крові у хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та їх зв'язок з активністю катехоламінів сироватки крові та перебігом захворювання.

Підрозділ 5.1 Динаміка стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові та її зв'язок з основними клінічними показниками

Був проведений аналіз динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у 143(25%) з 572 хворих, під час якого було виявлене загальне зниження рівня досліджуваного показника, що пояснюється зниженням загального рівня білка на тлі крововтрати. Як і попередні підрозділи цей підрозділ має ряд інформативних таблиць.

Прослідкована залежність між атрофічними змінами в слизовій оболонці, динамікою стабільних метаболітів NO, рівнем активності індукцибельної NO-синтази, при цьому встановлена лінійна залежність зростання рівня досліджуваного показника при збільшенні вказаного ферменту в слизовій периульцерозної ділянки.

Проведено також аналіз динаміки рівня стабільних метаболітів NO залежно від стану мікробного пейзажу периульцерозної ділянки. Було встановлено, що у всіх підгрупах пацієнтів спостерігається зростання рівня досліджуваного

показника на третю добу перебування у випадку обсіменіння означеної ділянки слизової різними видами мікроорганізмів.

В такий спосіб автором був проведений глибокий аналіз стану стабільних метаболітів NO сироватки крові, що відображає активність молекули оксиду азоту, котра в свою чергу визначає вазодилатуючий ефект. Встановлено значне підвищення рівня досліджуваного показника в разі тяжкої кровотрати, активної кровотечі і, особливо, при виникненні її рецидиву.

Підрозділ 5.2 Динаміка рівня катехоламінів та їх попередників сироватки крові та їх зв'язок з основними клінічними показниками

При дослідженні динаміки рівня катехоламінів сироватки крові автор виявив значне загальне підвищення рівня адреналіну зі зниженням його на третю добу. Встановлено, що при малій кровотраті відбувається разовий значний викид катехоламінів симпато-адреналовою системою. Найбільше зростання відбувається у випадках активної кровотечі та нестійкого місцевого гемостазу.

Як відомо, катехоламіни беруть активну участь у процесах гемостазу. Адреналін підвищує активність тромбоцитів та здатність їх до агрегації і утворенню тромбів. Виділення норадреналіну призводить до значної вазоконстрикції периферійних судин, особливо капілярів і ці процеси є одним з механізмів локального гемостазу. Прослідкована автором динаміка у змінах катехоламінів сироватки крові пояснила перебіг захворювання, який супроводжувався розвитком рецидивної кровотечі. Адреналін, який бере активну участь у гальмуванні процесів запалення та алергії, знижує проникність судин, підвищує хемотаксис та міграцію лейкоцитів до вогнища ураження, гальмує дегрануляцію тучних клітин та звільнення інших медіаторів запалення і призводить до зменшення кровонаповнення периульцерозної ділянки та створює умови для зупинки кровотечі. Тому проведені дослідження мають суттєве значення в розумінні процесів кровотеч, рецидивів та їх профілактики.

Прослідкована залежність рівня тирозину від активності індуцибельної NO синтази.

В цьому підрозділі підсумований стан динаміки стабільних метаболітів NO, серотоніну, катехоламінів сироватки крові та їх зв'язок з проявами кровотечі та її рецидиву.

Розділ 6. Стан основних показників імунітету у хворих з виразковими ШКК та взаємозв'язок з основними клінічними, ендоскопічними показниками і даними спеціальних досліджень.

Підрозділ 6.1 Особливості гуморальної ланки імунної системи хворих із виразковими ШКК та її зв'язок з основними клінічними показниками.

Вивчено вміст IgA, IgM, IgG в сироватці крові хворих основної групи, що знайшло відображення в текстовій частині і 13 таблицях. Цим прослідковано залежність показників гуморального імунітету при виникненні кровотечі. Були пов'язані такі критерії, як атрофічні процеси в слизовій оболонці, характер

мікрофлори, популяція G-клітин та продемонстрована складність взаємовідносин цих критеріїв.

Проаналізована залежність між динамікою рівня імуноглобулінів сироватки крові та активністю атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунку.

Автор приділив увагу, вивчаючи залежність між динамікою рівня основних імуноглобулінів та характером мікробного пейзажу периульцерозної ділянки. Нажаль, місця вивченню такого мікроорганізму як HP та його співвідношення з імуноглобулінами в цьому розділі роботи не було виділено, хоча саме цей мікроорганізм на сьогодні є загально визнаним чинником виразкоутворення.

Підрозділ 6.2. Особливості клітинної ланки імунної системи хворих з виразковими ШКК та їх зв'язок з основними клінічними показниками

Тут проведено аналіз популяції клітинної ланки імунітету залежно від ступеню кровотрати. Виявлено загальне зниження популяції T-клітин без тенденції до відновлення на третю добу лікування. Найбільш значним було зниження T-супресорів в порівнянні з T-хелперами.

Відслідкована залежність між величиною виразкового дефекту. Встановлено, що спостерігається значне зростання популяції B-клітин при зростанні розмірів виразкового дефекту.

З клінічної точки зору важливим є виявлення змін стану клітинної ланки імунітету при виникненні рецидивної кровотечі, але автором значної динаміки в популяції T-клітин та їх субпопуляцій не було виявлено.

Проведена оцінка стану субпопуляцій T-клітин при різній активності запальних процесів в слизовій оболонці шлунку і ДПК, стан популяції B-клітин залежно від активності індукбельної NO-синтази, стан популяції NK-клітин і B-клітин в залежності від рівня метаболітів NO, залежність між динамікою рівня серотоніну сироватки крові та станом популяції NK-клітин, але підсумовуючої фрази про те, що ж дають ці обстеження не зроблено, а їх, без перебільшення, величезна кількість, що дуже ускладнює можливість сприйняття матеріалу.

Підрозділ 6.3. Динаміка основних показників імунної системи хворих з виразковими ШКК залежно від виду лікування

У цьому розділі підводиться підсумок дослідженню взаємозв'язку основних клінічних показників та даних спеціальних досліджень. Головним результатом проведеного дослідження стало виявлення імунного дефіциту з явищами аутоімунного запалення у хворих з гостро кровоточивою виразкою. Найбільш значними проявами були пригнічення T-клітинної популяції за рахунок їх регулятивних субпопуляцій, особливо T-супресорів, гальмування синтезу IgA, зростання популяції нативних кілерів та B-лімфоцитів. Клінічна значущість імунних показників доведена на багатьох клінічних прикладах і може бути одним з об'єктивних критеріїв оцінки стану хворого, прогнозування перебігу захворювання та корекції розпочатого лікування.

Розділ 7 Експериментальне дослідження патологічних механізмів розвитку кровотечі в умовах змодульованої кровоточивої виразки у тварин.

Підрозділ 7.1 Методика експериментального відтворення кровоточивої гострої та хронічної стресової та медикаментозної виразки у тварин

Експеримент був проведений на 120 білих щурах, самцях популяції Вістар масою 180-200 г.

Тварини були розділені на 4 групи.

Щурам першої групи проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування гострої стресової виразки за методом Г. Сельє. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували в положенні на спині протягом 12 годин. За цей період відбувалось формування гострої виразки.

Другій групі експериментальних тварин проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування гострої нестероїдної виразки.

Щурам третьої групи проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом хронічного іммобілізаційного стресу за методом Г.Сельє. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували на спині протягом 6 годин. Іммобілізацію повторювали протягом 4 діб в різні проміжки часу. Таким чином відбувалось формування хронічної стресової виразки.

На основі експерименту встановлено, що у тварин з кровоточивими виразками в процесі імуногістологічного дослідження виявлено виражену активність індукцибельної NO-синтази в пограничних з виразкою ділянках. Підвищена активність індукцибельної NO-синтази призводить до збільшеної продукції оксиду азоту з амінокислоти L-аргініну. При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни на думку автора і сприяють розвитку кровотечі, що й дозволило екстраполювати експериментальні дані в послідуочі клінічні напрацювання.

Підрозділ 7.2. Результати дослідження морфологічного субстрату та стану стабільних метаболітів NO сироватки крові при експериментальному формуванні гострої стресової і медикаментозної виразок.

У групі тварин з експериментальним формуванням гострої кровоточивої медикаментозної виразки виявлене значне зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові до 30,3 нмоль/мл при цьому показнику в групі інтактних щурів 3,7 нмоль/мл.

Підрозділ 7.3. Результати дослідження морфологічного субстрату та стану стабільних метаболітів NO сироватки крові при експериментальному формуванні хронічної стресової та медикаментозної виразок.

В експерименті проведено дослідження індукцибельної NO-синтази у тварин зі стресовою кровоточивою виразкою, гострою медикаментозною кровоточивою виразкою, хронічною стресовою кровоточивою виразкою, хронічною

медикаментозною кровоточивою виразкою де було прослідковано вираженість активності індукцйбельної NO-синтази навіть в мускулатурі судин підслизового сплетіння, що неможливо дослідити у хворих.

Отримані дані свідчать про патогенетичну спрямованість проведених досліджень, але нажалі дисертант в підсумковій частині не висвітлив ті моменти експериментального дослідження які дають можливість зрозуміти механізми розвитку рецидивної кровотечі у хворих на підставі експериментальних даних.

Розділ 8. Алгоритм діагностично-лікувальної тактики при виразкових шлунково-кишкових кровотечах із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та способи оперативних втручань.

Підрозділ 8.1. Принципи загальної хірургічної тактики у хворих з кровоточивою виразкою шлунку и ДПК .

Хворі з шлунково-кишковими кровотечами автором поділені на три групи. Перша група – пацієнти з достовірними ознаками активної триваючої кровотечі(блювота яскраво-червоною кров'ю, стрімке падіння артеріального тиску, рідкий кал чорного кольору). Цим хворим автор проводить ЕГДС в умовах операційної з метою можливого швидкого виконання оперативного втручання за відсутності ефекту від застосування ендоскопічного методу гемостазу.

Нажалі кількість пацієнтів, цієї найбільш складної для лікування групи хворих, чітко не вказана, як не вказана кількість хворих і в інших групах.

Підрозділ 8.2. Характеристика видів оперативних втручань в групі порівняння.

Цій групі приділена велика увага і матеріал викладено на 26 сторінках. Приведені таблиці по динаміці видів оперативних втручань при кровоточивій виразці шлунку, при кровоточивій виразці ДПК, розподіл оперативних втручань у хворих при кровоточивій виразці шлунку залежно від вікової категорії, оперативна активність у хворих на кровоточиву виразку шлунку при різній тривалості догоспітального періоду, оперативна активність у хворих на кровоточиву виразку ДПК при різній тривалості догоспітального періоду, розподіл видів оперативних втручань при кровоточивій виразці ДПК залежно від тривалості догоспітального періоду і т.д.. Усього присутні 22 таблиці та 14 графічних малюнків, які не коректно складені(відсутні узагальнюючі цифри), а головне не мають ментального навантаження і надалі лише частково порівнюються з даними основної групи.

Підрозділ 8.3. Обґрунтування та досвід впровадження сучасних методів хірургічного лікування хворих із кровоточивою виразкою шлунку і ДПК.

В основній групі з 572 хворих з шлунково-кишковою кровотечею прооперовано 48, що склало 8,3%.

Підкреслено, що в досліджуваній групі паліативних оперативних втручань виконано не було. Але таблиця 8.3.4 свідчить про те, що 7 хворим виконана

пилороплатака за Фінеем, 3 – за ГейнекеМікуличем і 2 за Джадом, при яких виразковий дефект залишається в просвіті кишки, а значить операція не є радикальною.

З 12 хворих з кровоточивою виразкою шлунку 4 були виконані органоозащадні операції, 8 – резекції. В 3 випадках виконана резекція за Б-1, в 3 за Шалімовим – Макі, в 2 за Шалімовим – Макі в модифікації Лаврика.

При виконанні резекції за Більрот -1 автор проводить ротацію частини дванадцятипалої кишки на 90 градусів, мотивуючи цю дію підвищенням герметичності ГДА за рахунок зменшення натягу в ділянці ГДА та його перегину. З цим не можна погодитися з огляду на те, що будь яке перекручування анастомозу стосовно фізіологічного положення анатомічних структур які з'єднуються між собою незмінно призводить до його ішемізації.

Не наведені дані про ускладнення і пов'язані з ними цифри післяопераційної летальності, без яких хірургія шлунково-кишкових кровотеч нажаль не існує, особливо в тих випадках коли хворих оперують на висоті кровотечі. Оперовані на висоті кровотечі, це ті хворі, у яких не вдалося виконати ендоскопічний або медикаментозний гемостаз і він виконується шляхом зашивання кровоточивої судини під час операції.

Розділ 9. Методи місцевого ендоскопічного гемостазу, профілактика виникнення та прогнозування рецидивних кровотеч у хворих на кровоточиву гастродуоденальну виразку.

Підрозділ 9.1 Застосування методів місцевого ендоскопічного гемостазу та профілактика виникнення рецидивної кровотечі у хворих основної групи.

Автором зроблено акцент на тому. Що з 572 хворих основної групи складності в проведенні ендоскопічного гемостазу спостерігались у пацієнтів з виразкою ДПК. Так з 388 хворих з кровоточивою виразкою ДПК у 136(35,1%) з них не проводились методи ендоскопічного гемостазу і профілактики виникнення рецидиву кровотечі, що було пов'язано з деформацією і стенозуванням ДПК.

Запропоновано широкий спектр методів ендоскопічного гемостазу – ін'єкційний, коагуляційний, термічний зонд, комбінований метод.

Безсумнівною новацією був метод, який підтверджений патентом України на корисну модель №59404 і полягав у тому, що при проведенні ендоскопічної зупинки активної кровотечі проводилась електрокоагуляція джерела кровотечі монополярним електродом та ін'єкція 0,9% розчину хлориду натрію у кількості 10-40 мл безпосередньо під виразковий субстрат слизової оболонки шлунку та ДПК з додатковим введенням 10% розчину терліпсину в кількості 4-6 мл, який є синтетичним аналогом вазопресину, природного гормону задньої долі гіпофізу. При його ферментативному розщепленні відбувається виражений вазоконстрикторний ефект, що приводить до зменшення кровонаповнення перицільозної зони і припинення кровотечі.

Для тривалої профілактики виникнення рецидиву кровотечі в разі велитенських виразок розміром 2,5 см і більше для створення стійкої вазоконстрикції

підслизового сплетіння пошукачем був використаний спосіб профілактики рецидиву кровотечі з гастродуоденальних виразок на який отримано патент України на корисну модель № 66575. В основі способу лежить патогенетичний принцип гальмування індукцибельної NO-синтази периульцерозної зони метиленовим синім. Спосіб здійснюють шляхом введення 10-40 мл 0,9% розчину хлориду натрію з 5 мл 0,25% розчину метиленового синього.

Підрозділ 9.2. Застосування та результати впровадження методів прогнозування виникнення рецидивної кровотечі в хворих основної групи.

Автором підкреслюється, що його дослідження пояснюють патогенетичну ланку розвитку виразкової кровотечі, яка полягає у кровонаповненні периульцерозної ділянки, що залежить від діаметра судин. Фактором, який викликає виражену вазодилатацію, посилення проникності судин є молекула NO, що продукується завдяки ферменту індукцибельної NO-синтази з амінокислоти L- аргініну за рахунок лейкоцитарної інфільтрації периульцерозної ділянки. Запропонований спосіб визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі (патент України на корисну модель №59730), в основі якого лежить місцеве визначення активності індукцибельної NO-синтази в ділянці джерела кровотечі.

Спосіб здійснюють шляхом отримання шматочка слизової шлунку та ДПК за рахунок біопсії під час обстеження. Потім проводять імуногістологічний аналіз, який є багатогодинний, складний, потребує використання дороговартісного обладнання, але надзвичайно цінний в аспекті наукових розробок викладеної роботи. Виражену активність індукцибельної NO-синтази встановлювали при спостереженні в полі зору 5 і більше клітин, забарвлених в синій колір.

Враховуючи вказані особливості за умови виявленого кореляційного зв'язку між станом мікробного обсімінення периульцерозної ділянки та місцевим рівнем індукцибельної NO-синтази автором розроблено спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково-кишкової кровотечі (патент України на корисну модель №59731). Сутність методу полягає в вирощуванні мікроорганізмів *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus* отриманих з біоптатів периульцерозної зони. За умови більше 10 в 6, або 10 в 7 ступені одиниць вимірювання ризик рецидиву кровотечі вважається високим, а менші показники свідчать про нижчі ризики кровотечі.

Відсутність інформації про хелікобактерну інфекцію не дає можливості оцінити сучасну концепцію патогенезу виразкової хвороби та тісно пов'язаних з нею ускладнень і представляє роботу, як таку, що потребує доопрацювання в майбутньому.

Автором розроблена інтегральна шкала визначення ризику виникнення рецидиву кровотечі, що є підсумком дисертаційної роботи, а її втілення в практичну роботу має призвести до зменшення негативних проявів і ускладнень, які спостерігають при несвоєчасній діагностиці, а відповідно і лікуванні цієї складної категорії хворих.

На підставі проведеного дослідження удосконалено схему лікувальної тактики, що призвело до зниження кількості післяопераційних ускладнень з 27,4% в групі порівняння до 8,3% в основній групі, а післяопераційної летальності з 7,5% до 4.1%. Це відмінні результати, які значно кращі за показники летальності ряду провідних закордонних хірургічних шкіл де вони при шлунково-кишкових кровотечах впродовж останніх десятиріч сягають 8% і вище, не маючи тенденції до зниження.

Відсутність чіткої інформації про летальність серед тих 175 (30,5%) хворих, яким не проводились методи ендоскопічного гемостазу у зв'язку з деформаціями та стенозуванням ДПК, а також дані про летальність серед неоперованих.

8. Недоліки дисертації та запитання.

В огляді літератури дуже стисло, як для хірургічної роботи, лише на 3 сторінках з 40, представлені дані про сучасне лікування хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами, не висвітлені проблемні питання хірургічної тактики.

Не проведено диференціації локалізації виразки шлунку. Не врахована загальноприйнята класифікація виразок по Джонсону. З огляду на те, що виразки, які локалізуються в антральному і кардіальному відділі цілком природно супроводжуються різною морфологічною картиною в слизовій оболонці відповідних анатомічних ділянок, сприйняти інформацію представлену автором досить складно. Крім того, відсутні дані про те, що проводилась цілеспрямована ендоскопічно-морфологічна диференційна діагностика злякисного процесу у виразці, яка регламентована і онкологічними і хірургічними принципами.

Місця вивченню такого мікроорганізму як НР та його співвідношення з імуноглобулінами у відповідному розділі роботи не було виділено, хоча саме цей мікроорганізм безсумнівно на сьогодні є загальновизнаним чинником виразкоутворення.

Незрозуміла доцільність виконання ендоскопічного обстеження в умовах операційної особливо при поступленні декількох таких хворих, незрозуміло яка територія операційної при цьому задіяна. Тому погодитися з такою тактикою складно, враховуючи й той момент, що більшість хворих за умови першої кровотечі від оперативного втручання відмовляються.

Не наведені дані про ускладнення і пов'язані з ними цифри післяопераційної летальності, без яких хірургія шлунково-кишкових кровотеч нажаль не існує, особливо в тих випадках коли хворих оперують на висоті кровотечі.

Чому ви вважаєте, що досліджувана вами мікрофлора, а не НР є складовою патогенетичного механізму виразкоутворення та розвитку кровотечі, адже її ерадикація не прослідкована?

Яка летальність серед неоперованих?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

За даними дослідження встановлені клінічно важливі ендоскопічні, морфологічні, мікробіологічні, імуногістологічні, серологічні, імунологічні критерії діагностики шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу. Встановлені достовірні ознаки виникнення рецидивної кровотечі.

Розроблені патогенетично обґрунтовані методи місцевого ендоскопічного гемостазу та попередження виникнення рецидивної кровотечі. За результатами дисертаційної роботи опубліковані та впроваджені в практику методичні розробки «Лікування хворих і вагітних з виразковою шлунково-кишковою кровотечею з переважним застосуванням методів місцевого ендоскопічного гемостазу». Удосконалена діагностично-лікувальна тактика залежно від результатів клініко-ендоскопічних досліджень, динаміки рівня стабільних метаболітів оксиду азоту, серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників у сироватці крові. Визначені покази до проведення хірургічного лікування хворих з приводу виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки ускладненої кровотечею.

10. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Трофімова Миколи Володимировича «Експериментально-клінічне обґрунтування вибору метода лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кришеня Валерія Павловича, є завершеною науковою працею, яка містить нові дані щодо профілактики та лікування хворих з кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виразкового генезу.

Дисертаційна робота за актуальністю, обсягом досліджень, одержаним результатам, практичній значимості та новизні відповідає вимогам, які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор Трофімов Микола Володимирович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія.

За змістом, обсягом та оформленням дисертаційна робота відповідає вимогам пункту 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» ДАК МОН України, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри хірургії стоматологічного факультету

Національного медичного університету імені

О. О. Богомольця МОЗ України.

М.І. Тутченко

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01

“ _____ ” _____ 2016 р.